

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 08092228 A

(43) Date of publication of application: 09.04.96

(51) Int. Cl.

C07D263/44
A61K 31/42
A61K 31/42
C07D413/14
/(C07D413/14 , C07D263:32 ,
C07D263:44 , C07D307:36)

(21) Application number: 06217455

(22) Date of filing: 12.09.94

(30) Priority: 14.09.93 JP 05227679
 29.07.94 JP 06178683

(71) Applicant: TAKEDA CHEM IND LTD

(72) Inventor: SODA TAKASHI
 IKEDA HITOSHI
 MOMOSE YU

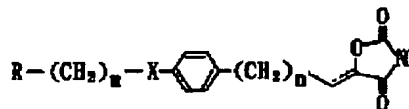
(54) **2,4-OXAZOLIDINEDIONE DERIVATIVE AND
 MEDICINE CONTAINING THE SAME**

(57) Abstract:

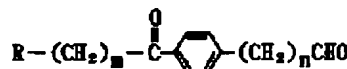
PURPOSE: To obtain a new 2,4-oxazolidinedione derivative having excellent blood sugar depressing action and hypolipid depressing action.

CONSTITUTION: This derivative is a compound expressed by formula I [X is-CH₂-, -C(=O)-, -CH(OH)-, -C(=NOH)- or -CH=CH-; R is a respectively substitutable hydrocarbon residue or a heterocyclic group; (n) is 0-5; (m) is 1-3; in the case of X is -C(=O)-, (n) is 1-5] or its salt, e.g. 5-[3-[4-[3-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazonlyl)propionyl]phenyl]propyl]-2,4-oxazolidinedione. The compound is obtained by condensing a compound expressed by formula II and 2,4-oxazolidinedione of formula III in the presence of a base in a solvent and subjecting to a reduction reaction, if necessary. The compound is orally or parenterally administrable and the dose is 0.05-10mg/kg/day in the case of oral administration to an adult and preferably this quantity is administrated 1-3 times/day.

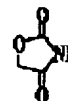
COPYRIGHT: (C)1996,JPO



I



II



III

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-92228

(43) 公開日 平成8年(1996)4月9日

(51) Int.Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 263/44				
A 6 1 K 31/42	ADN			
	ADP			
C 0 7 D 413/14	3 0 7			
// (C 0 7 D 413/14				

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-217455	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成6年(1994)9月12日	(72) 発明者	左右田 隆 大阪府高槻市東上牧2丁目27番20号
(31) 優先権主張番号	特願平5-227679	(72) 発明者	池田 衡 大阪府東大阪市西岩田3丁目3番13-712号
(32) 優先日	平5(1993)9月14日	(72) 発明者	百瀬 祐 兵庫県宝塚市すみれガ丘3丁目2番1-213号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 朝日奈 忠夫 (外2名)
(31) 優先権主張番号	特願平6-178683		
(32) 優先日	平6(1994)7月29日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

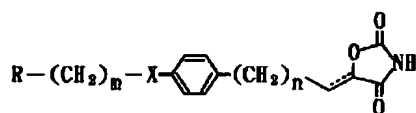
(54) 【発明の名称】 2, 4-オキサゾリジンジオン誘導体およびそれを含んでなる医薬

(57) 【要約】 (修正有)

供する。

【目的】 すぐれた血糖低下作用および血中脂質低下作用を有する新規 2, 4-オキサゾリジンジオン誘導体を提

【構成】 一般式



〔式中、X は -CH₂-、-C(=O)-、-CH(OH)-、-C(=NOH)- または -CH=CH- を、R はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基を示し、n は 0 から 5 の整数を、m は 1 から 3 の整数を表す。——は、単結合または二重

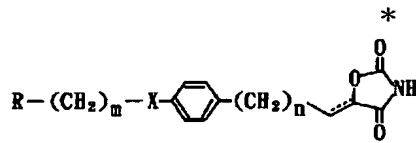
結合を示す。ただし、X が -C(=O)- のときは n は 1 から 5 の整数である。〕で表される 2, 4-オキサゾリジンジオン誘導体またはその塩、ならびに当該化合物また

はその薬理学的に許容しうる塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式

* 【化 1】



〔式中、X は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を、R はそれぞれ置換されていてよい炭化水素残基または複素環基を示し、n は 0 から 5 の整数を、m は 1 から 3 の整数を表す。----- は、単結合または二重

結合を示す。ただし、X が $-\text{C}(=\text{O})-$ のときは n は 1 から 5 の整数である。〕で表される 2,4-オキサゾリジンジオン誘導体またはその塩。

【請求項 2】 n が 1 から 5 の整数である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】 m が 2、n が 1 または 2 である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】 m が 1、n が 2 である請求項 1 記載の化合物。

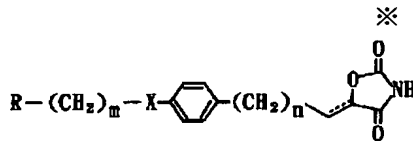
※ 【請求項 5】 X が $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ で、n が 0 で、かつ m が 1 または 2 である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】 m が 1 または 2、n が 0 である請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】 X が $-\text{CH}=\text{CH}-$ である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】 一般式

【化 2】



〔式中、X は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を、R はそれぞれ置換されていてよい炭化水素残基または複素環基を示し、n は 0 から 5 の整数を、m は 1 から 3 の整数を表す。----- は、単結合または二重

結合を示す。ただし、X が $-\text{C}(=\text{O})-$ のときは n は 1 から 5 の整数である。〕で表される 2,4-オキサゾリジンジオン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩を有効成分として含有してなる医薬組成物。

【請求項 9】 インスリン感受性増強剤である請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 10】 インスリン感受性増強剤が血糖低下剤である請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 11】 血糖低下剤が糖尿病治療剤である請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 12】 インスリン感受性増強剤が高脂血症治療剤である請求項 9 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

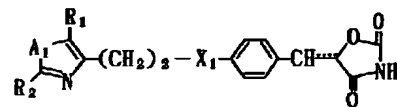
【産業上の利用分野】 本発明は血糖および血中脂質低下作用を有する新規オキサゾリジンジオン誘導体およびそれを含んでなる糖尿病治療剤に関するものであり、医薬の分野において用いられるものである。

【0002】

【従来の技術】 糖尿病の治療剤としては、従来から種々のビグアナイド系化合物およびスルホニルウレア系化合物が用いられてきた。しかし、ビグアナイド系化合物は乳酸アシドーシスを引き起こすため現在ほとんど用いら

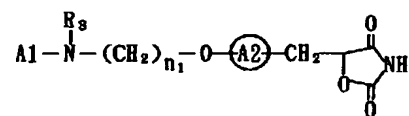
★れておらず、またスルホニルウレア系化合物は強力な血糖低下作用を有するが、しばしば重篤な低血糖を引き起こし、使用上の注意が必要である。このような欠点のない血糖低下作用を有する化合物として、種々のオキサゾリジンジオン誘導体が知られている。公開特許公報 平 3-170478 には、式

【化 3】



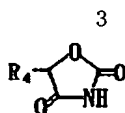
〔式中、X₁ は O または C=O である。〕で表わされる血糖低下作用を有する化合物が開示されている。WO 92/02520 には、式

【化 4】



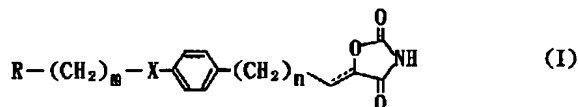
〔式中、A2 は置換ベンゼンである。〕で表わされる血糖低下作用を有する化合物が開示されている。また、特許公報 昭 62-30993 には、式

【化 5】



〔式中、 R_4 は置換基を有する脂環式炭化水素である。〕で表される 血糖低下作用を有する 2,4-オキサゾリジン誘導体が開示されている。

【0003】本発明者らは、2,4-オキサゾリジン誘導体 *



〔式中、 X は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を、 R はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基を示し、 n は 0 から 5 の整数を、 m は 1 から 3 の整数を表す。――は、単結合または二重

結合を示す。ただし、 X が $-\text{C}(=\text{O})-$ のときは n は 1 から 5 の整数である。〕で表される 2,4-オキサゾリジン誘導体またはその塩、および(2) 一般式 (I) で表される 2,4-オキサゾリジン誘導体またはその

* 誘導体のオキサゾリジン環とベンゼン環の間の炭素数およびベンゼン環の 4 位の置換基について種々検討を加えた結果、優れた血糖及び血中脂質低下作用を有する新規誘導体を見いだした。すなわち、本発明は(1) 一般式

【化 6】

※薬理的に許容しうる塩を有効成分として含有してなる医薬組成物、に関する。

【0004】

【化 7】

前記一般式 (I) 中、――が単結合である場合、その化合物は $-(\text{CH}_2)_n-$

とオキサゾリジン環とが $-\text{CH}_2-$ を介して結合しているものであり、また

――が二重結合である場合は $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}-$ がオキサゾリジン環と結

合しているものであり、(E)-体および(Z)-体の両立体異性体を含む。前記一般式 (I) で表わされる化合物の中でも、 n が 1 から 5 の整数であるものが好ましく、また m が 1 または 2 である化合物が好ましい。 m が 2 かつ n が 1 または 2 である化合物および m が 1 かつ n が 2 である化合物が特に好ましい。また X は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})-$ および $-\text{CH}=\text{CH}-$ が好ましく、このときは n が 0 で m が 1 または 2 のものも好ましい。 X は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であるものが特に好ましい。

【0005】前記一般式 (I) 中、 R で表される置換されていてもよい炭化水素残基における炭化水素残基としては、脂肪族炭化水素残基、脂環族炭化水素残基、脂環族-脂肪族炭化水素残基、芳香脂環族炭化水素残基、芳香族炭化水素残基、芳香複素環-脂肪族炭化水素残基が挙げられ、該脂肪族炭化水素残基としては、炭素数 8 以下のものたとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t.-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなど炭素数 1~8 の飽和脂肪族炭化水素残基、たとえばエチニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2,4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピ

★ニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2,4-ヘキサジエニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなど炭素数 2~8 の不飽和脂肪族炭化水素残基が、該脂環族炭化水素残基としては炭素数 3~7 のもの、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど炭素数 3~7 の飽和脂環族炭化水素残基および 1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル、2-シクロヘプテニル、3-シクロヘプテニル、2,4-シクロヘプタジエニルなど炭素数 5~7 の不飽和脂環族炭化水素残基が、該脂環族-脂肪族炭化水素残基としては上記脂環族炭化水素残基と脂肪族炭化水素残基とが結合したものうち、炭素数 4~9 のもの、たとえばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチルなどが、該芳香脂環族炭化水素残基としては、たとえばベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-フェニルプロピルなど炭素数 7~9 のフェニルアルキル、 α -ナフチルメチル、 α -ナフチルエチル、 β -ナフチルメチル、 β -ナフチル

エチルなど炭素数1～13のナフチルアルキルが、該芳香族炭化水素残基としては、たとえばフェニル、ナフチル(α-ナフチル、β-ナフチル)などが挙げられる。該芳香族複素環-脂肪族炭化水素残基としては、以下に例示する複素環基と脂肪族炭化水素残基とが結合したものが挙げられる。

【0006】前記一般式(I)中、Rで表される置換されていてもよい複素環基における複素環基としては、たとえば1個の硫黄原子、窒素原子または酸素原子を含む5～7員複素環基、2～4個の窒素原子を含む5～6員複素環基、1～2個の窒素原子および1個の硫黄原子または酸素原子を含む5～6員複素環基が挙げられ、これらの複素環基は2個以下の窒素原子をふくむ6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合していてもよい。複素環基の具体例としては、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピラジニル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、テトラゾール-5-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、インドール-3-イル、ベンズピラゾール-3-イル、1H-ピロロ [2,3-b] ピラジン-2-イル、1H-ピロロ [2,3-b] ピリジン-6-イル、1H-イミダゾ [4,5-b] ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ [4,5-c] ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ [4,5-b] ピラジン-2-イル等が挙げられる。

【0007】前記一般式(I)中、Rで表される炭化水素残基および複素環基は、その環上の任意の位置に置換基を1～3個有していてもよい。かかる置換基としては、脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基が挙げられる。かかる脂肪族鎖式炭化水素基としては、直鎖状または分枝鎖状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、好ましくは炭素数1～10のアルキル基、アルケニル基、好ましくは炭素数2～10のアルケニル基、アルキニル基などが挙げられる。アルキル基の好適な例としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げ

られる。アルケニル基の好適な例としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。アルキニル基の好適な例としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

【0008】該脂環式炭化水素基としては、飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基などが挙げられる。シクロアルキル基の好適な例としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ [2.2.1] ヘプチル、ビスクロ [2.2.2] オクチル、ビスクロ [3.2.1] オクチル、ビスクロ [3.2.2] ノニル、ビスクロ [3.3.1] ノニル、ビスクロ [4.2.1] ノニル、ビスクロ [4.3.1] デシルなどが挙げられる。シクロアルケニル基の好適な例としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。シクロアルカジエニル基の好適な例としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。該アリール基とは、単環式または縮合多環式芳香族炭化水素基を意味し、好適な例としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルなどが挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。該芳香族複素環基の好適な例としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの芳香族単環式複素環基；例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ [b] チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プ

テリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ [1,2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1,5-a] ピリジル、イミダゾ [1,2-a] ピリジル、イミダゾ [1,5-a] ピリジル、イミダゾ [1,2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1,2-a] ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ [4,3-a] ピリジル、1,2,4-トリアゾロ [4,3-b] ピリダジニルなどの芳香族縮合複素環基などが挙げられる。

【0009】該非芳香族複素環基の好適な例としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルなどが挙げられる。該ハロゲンの例としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素があげられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。該置換されていてもよいヒドロキシル基としては、水酸基およびこの水酸基に適宜の置換基、特に水酸基の保護基として用いられるものを有した、例えばアルコキシ、アルケニルオキシ、アラルキルオキシ、アシルオキシなどに加えてアリールオキシがあげられる。該アルコキシとしては、炭素数1~10のアルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなど）が好ましい。アルケニルオキシとしては、アリル(allyl)オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシ、2-シクロヘキセニルメトキシなど炭素数1~10のものが、アラルキルオキシとしては、例えばフェニル-C₁₄-アルキルオキシ（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど）があげられる。アシルオキシとしては、炭素数2~4のアルカノイルオキシ（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、n-ブチリルオキシ、iso-ブチリルオキシなど）が好ましい。アリールオキシとしてはフェノキシ、4-クロロフェノキシなどがあげられる。該置換されていてもよいチオール基としては、チオール基およびこのチオール基に適宜の置換基、特にチオール基の保護基として用いられるものを有した、例えばアルキルチオ、アラルキルチオ、アシルチオなどがあげられる。アルキルチオとしては、炭素数1~10のアルキルチオ（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ、シクロブチルチオ、シクロペ

ンチルチオ、シクロヘキシルチオなど）が好ましい。アラルキルチオとしては、例えばフェニル-C₁₄-アルキルチオ（例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど）があげられる。アシルチオとしては、炭素数2~4のアルカノイルチオ（例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、n-ブチリルチオ、iso-ブチリルチオなど）が好ましい。

【0010】該置換されていてもよいアミノ基としては、炭素数1~10のアルキル、炭素数1~10のアルケニル、芳香族基または炭素数2~10のアシル基が1または2個アミノ基(-NH₂基)に置換したもの（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ等）があげられる。該置換されていてもよいアシルとしては、ホルミルまたは炭素数1~10のアルキル、炭素数1~10のアルケニルまたは芳香族基とカルボニル基の結合したもの（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル等）があげられる。該エステル化されていてもよいカルボキシル基としては、たとえばアルコキシカルボニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどの炭素数2~5のもの）、アラルキルオキシカルボニル（たとえばベンジルオキシカルボニルなど）、アリールオキシカルボニル（たとえばフェノキシカルボニル、p-トリールオキシカルボニルなど）などがあげられる。

【0011】前記一般式(I)中、Rで表される炭化水素残基および複素環基上の置換基はそれらが脂環式炭化水素残基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基であるときは、さらにそれぞれ適当な置換基を1個以上、好ましくは1~3個有していてもよく、該置換基としては、例えば低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、アラルキル基、アミノ基、N-モノ置換アミノ基、N,N-ジ置換アミノ基、アミノ基、アシル基、カルバモイル基、N-モノ置換カルバモイル基、N,N-ジ置換カルバモイル基、スルファモイル基、N-モノ置換スルファモイル基、N,N-ジ置換スルファモイル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロ

ゲンなどが挙げられる。かかる置換基としては、例えば、R で表される炭化水素残基および複素環基の環上の置換基として示したものが挙げられる。

【0012】本発明の化合物 (I) の塩としては薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0013】本発明の化合物 (I) またはその薬理学的に許容しうる塩はインスリン感受性増強作用すなわち血糖および血中脂質低下作用を有し、毒性が低く、そのまましくは自体公知の薬理学的に許容しうる担体、賦形剤、増量剤などと混合して人を含む哺乳動物に対してインスリン感受性増強剤（糖尿病治療剤または高脂血症治療剤）として用いることができる。本発明の化合物 (I) またはその薬理学的に許容しうる塩は低毒性で、例えば、実施例 2 の化合物を 1 日当たり 11.8mg/kg の割合でまた、実施例 5 の化合物 1 日当たり 7.5mg/kg の割合で 4 日間マウスに経口投与した場合、体重および肝臓重量には、コントロールに対し何等変化は認められなかった。また、実施例 13 の化合物をマウスに 500mg/kg 経口投与した場合マウスの死亡例は全くなかった。投与方法は通常例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤などとして経口的に用いられるが、場合によっては注射剤、坐剤、ペレットなどとして非経口的に投与できる。投与量は成人に経口投与する場合 1 日 0.05~10 mg/kg であり、この量を 1 日 1 回~3 回投与するのが望ましい。本発明の目的化合物 (I) またはその薬理学的に許容しうる塩は、薬学的に許容される担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤；またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に

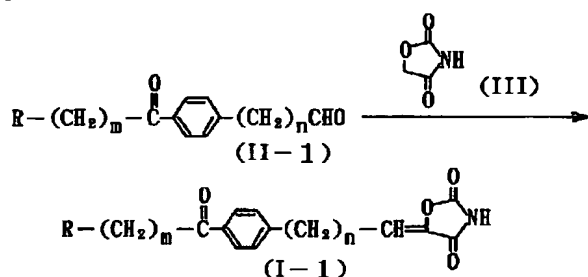
投与することができる。

【0014】薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0015】以下に本発明の目的化合物 (I) の製造法を詳述する。

A 法

【化8】

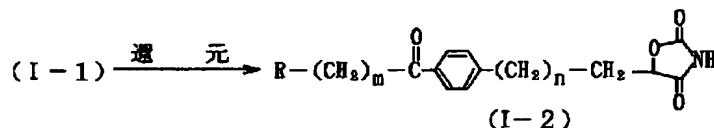


〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕化合物 (I-1) は、化合物 (II-1) と 2,4-オキサゾリジンジオン (III) の縮合により製造される。化合物 (II-1) と 2,4-オキサゾリジンジオン (III) の縮合は、塩基の存在下溶媒中で行われる。該溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエー

* テル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸が挙げられる。該塩基としては、ナトリウムアルコキシド (例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等)、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、酢酸ナトリウムやピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の2級アミン類が用いられる。2,4-オキサゾリジンジオン (III) の使用量は、化合物 (II-1) に対して1~10モル当量、好ましくは1~5モル当量である。塩基の使用量は、化合物 (II-1) に対して0.01~5モル当量、好ましくは0.05~2モル当量である。本反応は0~150℃、好ましくは20~100℃で0.5~30時間かけて行われる。本法で製造される化合物 (I-1) は、オキサゾリジンジオン環の5位の二重結合の立体構造に関し、(E)-体および(Z)-体の両異性体を含む。

【0016】B法

【化9】

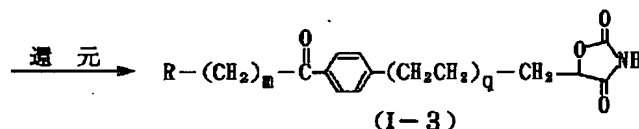
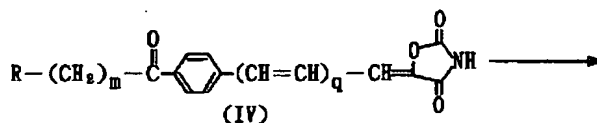
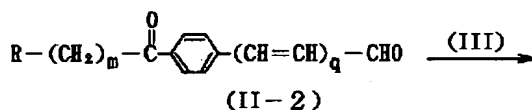


〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕化合物 (I-2) は、化合物 (I-1) を還元反応に付すことにより製造する。本還元反応は、常法に従い溶媒中、触媒の存在下、1~150気圧の水素雰囲気中で行われる。該溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、※

※クロロホルム、ジクロロメタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、酢酸またはこれらの混合溶媒が挙げられる。触媒としては、ニッケル化合物、などの金属、パラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒等を用いることにより有利に行われる。反応温度は、0~100℃、好ましくは10~80℃、反応時間は0.5~50時間である。

【0017】C法

【化10】



〔式中、q は、1または2を、他の記号は前記と同意義を有する。〕

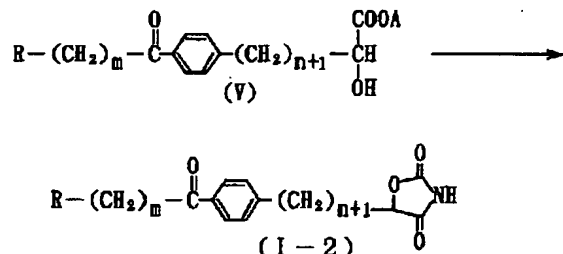
本法では、まずアルデヒド誘導体 (II-2) と化合物 (III) の反応により、化合物 (IV) を製造し、ついで化合物 (IV) を還元反応に付すことにより、2,4-オキサゾリ

★ ジンジオン誘導体 (I-3) を製造する。化合物 (II-2) と化合物 (III) の反応はA法と同様にして行われる。化合物 (IV) の還元反応は、B法と同様にして行われる。本法での中間体 (IV) はオキサゾリジンジオン環の5位の二重結合の立体構造に関し、(E)-体および(Z)-体の

両異性体を含む。これら異性体は、それぞれ単離または単離することなく混合物を使用して化合物 (I-3) を製造することができる。

D法

【化11】



〔式中、Aは、水素原子または低級アルキル基を、他の記号は前記と同意義を有する。〕

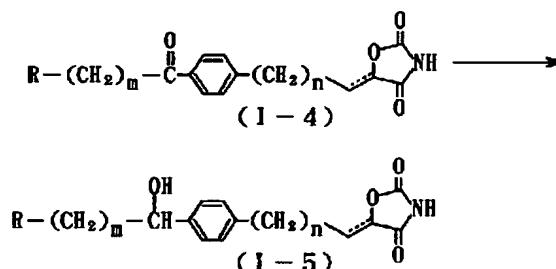
Aで表される低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル等炭素数1から4のものが挙げられる。

【0018】本法では、ヒドロキシカルボン酸エステル誘導体 (V) を溶媒中シアン酸アルカリ金属、例えばシアン酸カリウムまたはシアン酸ナトリウムと反応させて化合物 (I-2) をアルカリ金属塩として得、これを酸で処理することにより化合物 (I-2) を製造する。ヒドロキシカルボン酸エステル誘導体 (V) とシアン酸アルカリ金属の反応は適宜の溶媒中で行われる。該溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒が挙げられる。シアン酸アルカリ金属の使用量は、化合物 (V) に対し、1~10モル等量、好ましくは1~5モル等量である。反応温度は、0~150℃、好ましくは10~120℃、反応時間は0.5~50時間である。このようにして得た化合物 (I-2) のアルカリ金属塩は、常法により酸で処理して化合物 (I-2) を製造する。本酸処理は、適宜の溶媒あるいは溶媒なしで行われる。該溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール、ブタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン、1,1,2,2-テ

* トラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒が挙げられる。酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸を過剰に用いることが好ましいが、酢酸、クエン酸、酒石酸等の有機酸も用いることができる。

【0019】E法

【化12】

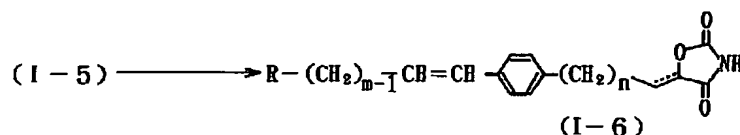


〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

本法では、化合物 (I-4) を還元反応に付し、アルコール誘導体 (I-5) を製造する。本還元反応は、自体公知の方法で行うことができる。例えば、金属水素化物による還元、金属水素錯化合物による還元、ジボランおよび置換ボランによる還元等が用いられる。すなわち、この反応は化合物 (I-4) を還元剤で処理することにより行われる。還元剤としては、水素化ホウ素アルカリ金属 (例、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等)、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素錯化合物およびジボランなどが挙げられ、化合物 (I-4) により適宜選択される。本反応は、反応に影響を及ぼさない有機溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、などのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、あるいはこれらの混合溶媒などが還元剤の種類により適宜選択して用いられる。反応温度は-20℃~150℃、とくに0℃~100℃が好適であり、反応時間は、約1~24時間程度である。

【0020】F法

【化13】



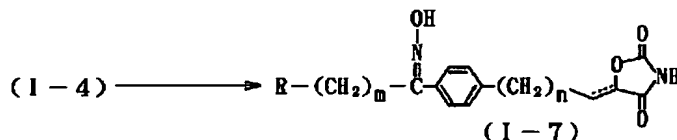
〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

本法では、化合物 (I-5) を脱水反応に付し、化合物 (I-6) を製造する。本脱水反応は、化合物 (I-5) を溶媒

※ 中、酸で処理する自体公知の方法で有利に行うことができる。該酸としては、例えば、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。該溶媒としては、例えば、

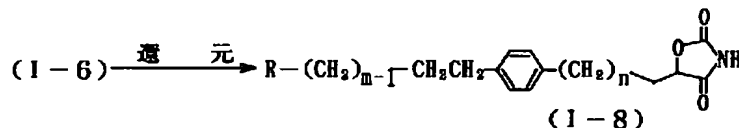
* ところが酸の種類により適宜選択して用いられる。反応温度は -20°C ～ 150°C 、とくに 0°C ～ 100°C が好適であり、反応時間は、約1～24時間程度である。本法で製造される化合物(I-6)は新しく生成する二重結合の立体構造に関し、(E)－体および(Z)－体の両異性体を含む。

【化 1 4】



※ ジオキサンなどのエーテル類、水あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。ヒドロキシルアミンの使用量は、化合物 (I-4) に対して、1~2 モル当量が好ましく、反応温度は -20℃~150℃、とくに 0℃~100℃ が好適であり、反応時間は、約 30 分~2 4 時間程度である。本法で製造される化合物 (I-7) は新しく生成するヒドロキシイミノ基の立体構造に関し、(E)-体および (Z)-体の両異性体を含む。

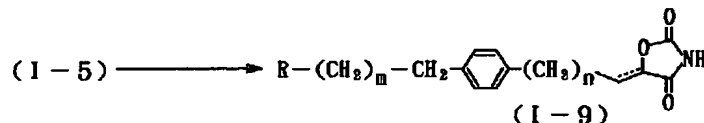
【化 1 5】



★応は、B法と同様にして行われる。

I 法

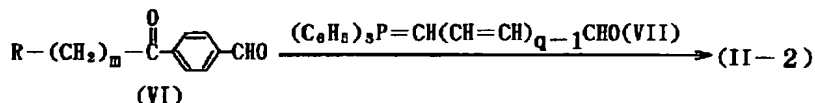
【化 1 6】



☆ 従って得られる 2,4-オキサゾリジンジオン誘導体は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。C法の原料化合物 (II-2) は、例えばJ法に従い製造される。

【0023】J法

【化 1 7】

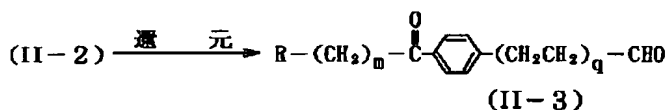


◆ (VI) と (VII) の反応は、常法に従い適宜の溶媒中で行われる。該溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、

本法では、アルデヒド誘導体 (VI) を(トリフェニルホスホラニリデン)アセトアルデヒドまたは γ -(トリフェニルホスホラニリデン)クロトンアルデヒド (VII) と反応させて不飽和アルデヒド誘導体 (II-2) を製造する。

17

N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン及びこれらの混合溶媒があげられる。化合物 (VII) の使用量は、化合物 (VI) に対し1~5モル、好ましくは1~3モル程度である。本反応は通常-50°C~150°C、好ましくは約-10°C *



〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

本法では、J法で製造した化合物 (II-2) を還元反応に付すことにより、化合物 (II-3) を製造する。本還元

* C~-100°Cで行われる。反応時間は、0.5~30時間である。A法の原料化合物 (II-1) は、例えばK法またはL法に従い製造される。

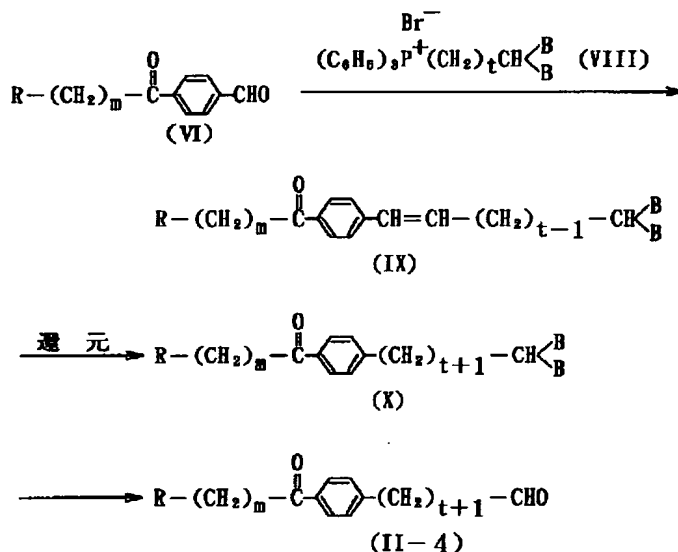
【0024】K法

【化18】

※反応は、B法と同様にして行われる。

L法

【化19】



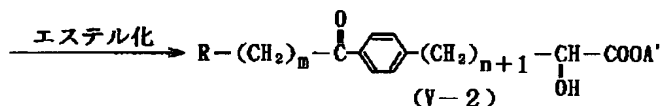
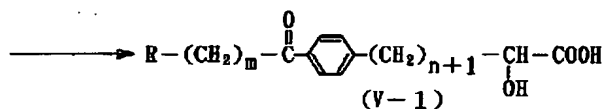
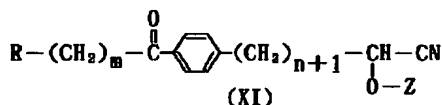
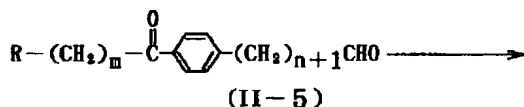
〔式中、tは1から4の整数を、Bは低級アルコキシ、低級アルキルチオまたは低級アシルオキシを表し、他の記号は前記と同意義を有する。〕

Bで表される低級アルコキシとしては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなど炭素数1~4のものが、低級アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオなど炭素数1~4のものが、低級アシルオキシとしては、例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシなど炭素数1~4のものが挙げられる。2つのBが互いに結合してエチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、ジチオトリメチレン等を形成していてもよい。すなわち、式 (VIII)、(IX)、(X) 中の -CH(B)₂ は、保護されたアルデヒド基を表す。

【0025】本法では、まずアルデヒド誘導体 (VI) をトリフェニルホスホニウム塩 (VIII) と反応させて化合物 (IX) を製造する。(IX) を還元して (X) とした後、(X) の酸処理によりアルデヒド誘導体 (II-4) を製造する。(VI) と (VIII) の反応は、常法に従い塩基の存在下適宜の溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、ジ

★オキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン等およびこれらの混合溶媒が挙げられる。該塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン等のアミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド等が挙げられ、これらの塩基の使用量は、化合物 (VIII) に対して1~5モル程度が好ましい。化合物 (VIII) の使用量は、化合物 (VI) に対し1~5モル、好ましくは1~3モル程度である。本反応は、通常-50°C~150°C、好ましくは-10°C~100°Cで行われる。反応時間は、0.5~30時間である。化合物 (IX) の化合物 (X) への還元反応は、B法と同様にして行われる。化合物 (X) の化合物 (II-4) への変換は、化合物 (X) を含水溶媒中、酸で処理する自体公知の方法で有利に行うことができる。該酸とし

ては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸を過剰に用いることが好ましいが、酢酸、クエン酸、酒石酸 p-トルエンスルホン酸等の有機酸も用いることができる。該溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、アセトニトリル、アセトンあるいはこれらの混合溶媒などが適宜選 *



〔式中、Zは、アセチル基または水素原子を、A'は低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同意義を有する。〕

A'で表される低級アルキル基としては、Aで表される低級アルキル基として例示したものと同様のものが挙げられる。本法では、J法～K法で製造したアルデヒド誘導体より、化合物(V-1)および(V-2)を製造する。アルデヒド誘導体(II-5)へのシアノ基の付加反応は、自体公知の方法に従って行われる。例えば、含水溶媒中、化合物(II-5)に酸の存在下、シアン化カリウムまたはシアン化ナトリウムを反応させることによりZが水素である化合物(XI)が、また、無水酢酸の存在下にシアン化カリウムまたはシアン化ナトリウムを反応させることによりZがアセチル基である化合物(XI)が製造され

30

* 択して用いられる。反応温度は-20℃～150℃、とくに0℃～100℃が好適であり、反応時間は、約10分～24時間程度である。J法～L法に従って得られるアルデヒド誘導体は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。D法の原料化合物(V)は、例えばM法に従い製造される。

【0026】M法

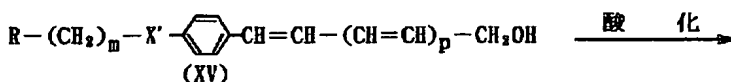
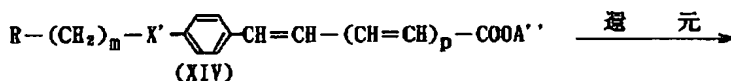
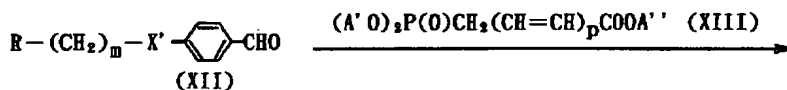
【化20】

※。化合物(V-1)を酸加水分解に付すことによりヒドロキ辛酸(V-1)を、さらに化合物(V-1)をエステル化することにより化合物(V-2)を製造する。J法およびL法の原料化合物であるベンズアルデヒド誘導体(VI)は、例えばジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)、35巻、1853頁(1992年)、公開特許公報 平1-272573号、公開特許公報 平1-272574号等に記載の方法に従って合成できる。

【0027】C法の原料化合物(II-2)を含む一般式(II-6)で表されるアルデヒド誘導体は、例えばN法に従っても製造することができる。

N法

【化21】



〔式 (XII), (XIV), (XV) および (II-6) 中、X' は -CH₂- または -C(=O)- を、式 (XIII) および (XIV) 中、A' は低級アルキル基を、式 (XIII), (XIV), (XV) および (II-6) 中 p は 0 または 1 を表し、他の記号は前記と同意義を有する。〕

A' で表される低級アルキル基としては、A' として例示したものと同様のものが挙げられる。本法では、まずアルデヒド誘導体 (XII) をホスホノ酢酸誘導体または γ-ホスホノクロトン酸誘導体 (XIII) と反応させて不飽和エステル誘導体 (XIV) を製造する。(XII) と (XII I) の反応は、L 法における化合物 (VI) と化合物 (VII I) の反応と同様にして行われる。ついで化合物 (XIV) を還元反応に付し、アルコール誘導体 (XV) を製造する。本還元反応は、自体公知の方法で行うことができる。例えば、金属水素化物による還元、金属水素錯化合物による還元、ジボランおよび置換ボランによる還元等が用いられる。すなわち、この反応は化合物 (XIV) を還元剤で処理することにより行われる。還元剤としては、水素化ホウ素アルカリ金属 (例、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等)、水素化リチウムアルミニウムなどの金属水素錯化合物およびジボランなどが挙げられるが、水素化ジイソブチルアルミニウムを用いることにより有利に行われる。この反応は、反応に影響を及ぼさない有機溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、などのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、あるいはこれらの *

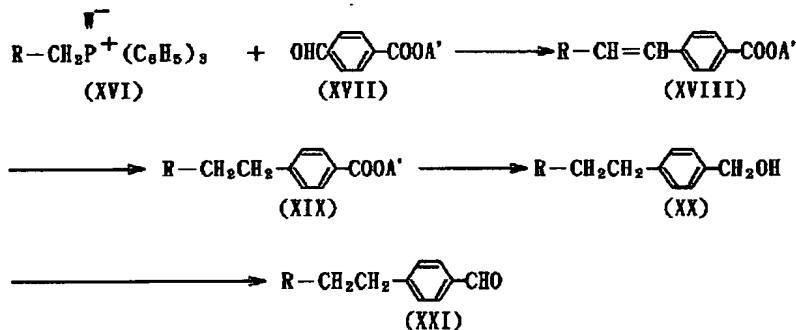
* 混合溶媒などが還元剤の種類により適宜選択して用いられる。反応温度は -20℃ ~ 150℃、とくに 0℃ ~ 100℃ が好適であり、反応時間は、約 1 ~ 24 時間程度である。

【0028】 ついで化合物 (XV) を酸化反応に付し、アルデヒド誘導体 (II-6) を製造する。本酸化反応は、自体公知の方法で行うことができる。例えば、二酸化マンガンの酸化、クロム酸による酸化、ジメチルスルホキシドによる酸化等が用いられる。すなわち、この反応は化合物 (XV) を酸化剤で処理することにより行われる。酸化剤としては、二酸化マンガンの酸化、無水クロム酸が用いられるが、二酸化マンガンの酸化を用いることにより有利に行われる。この反応は、反応に影響を及ぼさない有機溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジメチルスルホキシドあるいはこれらの混合溶媒などが酸化剤の種類により適宜選択して用いられる。反応温度は -20℃ ~ 150℃、とくに 0℃ ~ 100℃ が好適であり、反応時間は、約 1 ~ 24 時間程度である。このようにして得られるアルデヒド誘導体 (II-6) は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0029】 N法の原料化合物 (XII) のうち、X' が -CH₂- でかつ m が 1 である化合物は、例えば、O法またはP法により製造される。

30 O法

【化22】



〔式 (XVI) 中、Wはハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同意義を有する。〕

Wで表されるハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素があげられる。本法では、まずホスホニウム塩 (XVI)

とアルデヒド誘導体 (XVII) を縮合反応に付し、(XVIII I) を製造する。本縮合反応は、L 法における化合物 (V I) と (VIII I) の反応と同様にして行われる。(XVIII I)

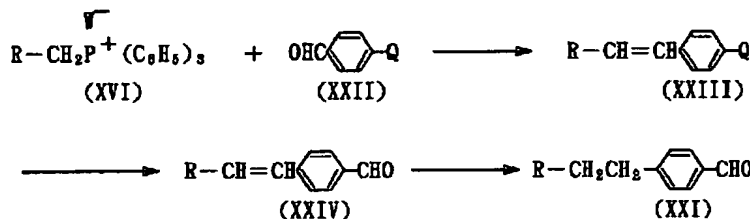
は、新しく生成した二重結合に関し (E) 体および

※ (Z) 体の異性体の混合物として得られるが、これら

(E) 体および (Z) 体は単離後それぞれを、または単離することなく混合物をB法と同様にして還元反応に付し、(XIX) を製造する。ついで化合物 (XIX) は、N法の化合物 (XIV) から化合物 (XV) への還元反応と同様にしてアルコール誘導体 (XX) を製造する。アルコール誘導体 (XX) は、N法の化合物 (XV) から化合物 (II-6) への酸化反応と同様にしてアルデヒド誘導体 (XXI)

23

を製造する。このようにして得られるアルデヒド誘導体 (XXI) は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。



〔式 (XXII) および (XXIII) 中、Q はハロゲン原子を表し、他の各記号は前記と同意義を有する。〕

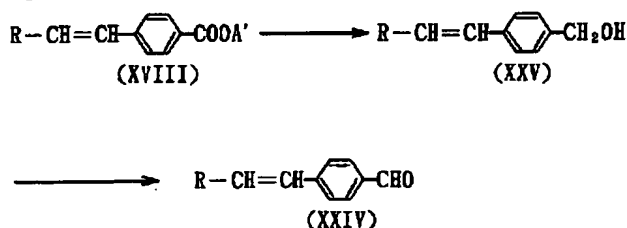
Q で表されるハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素があげられる。本法では、まずホスホニウム塩 (XVI) とアルデヒド誘導体 (XXII) を縮合反応に付し、(XXIII) を製造する。本縮合反応は、L 法における化合物 (V I) と (VIII) の反応と同様にして行われる。(XXIII) は、新しく生成した二重結合に関し (E) 体および

(Z) 体の異性体の混合物として得られるが、これら (E) 体および (Z) 体は単離後それぞれを、または単離することなく混合物を、ブチルリチウム、sec.-ブチルリチウム、tert.-ブチルリチウム、メチルリチウム、フェニルリチウム等で処理してリチオ化合物とした後、N、N-ジメチルホルムアミド (DMF) と反応させて化合物 (XXIV) を製造する。化合物 (XXIII) から化合物 (XXIV) への反応は、好ましくはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類を溶媒として -100℃ ~ 50℃ で、約 1 ~ 24 時間かけて行われる。N、N-ジメチルホルムアミド (DMF) の使用量は、化合物 (XXIII) に対して 1 ~ 5 モル当量である。化合物 (XXIV) は、B 法と同様にして還元反応に付し、(XXI) を製造する。このようにして得られるアルデヒド誘導体 (XXI) および (XXIV) は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。P 法の中

間体 (XXIV) は、Q 法によっても製造することができる。

【0031】Q 法

【化24】



※

24

※ どのように単離精製することができる。

【0030】P 法

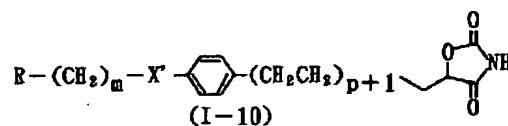
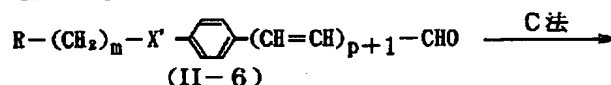
【化23】

※ 〔式中の各記号は前記と同意義を有する。〕

本法では、まず化合物 (XVIII) を N 法における化合物 (XIV) の還元反応と同様にして化合物 (XXV) を製造し、ついで、化合物 (XXV) を N 法における化合物 (XV) の酸化反応と同様にして化合物 (XXIV) を製造する。このようにして得られるアルデヒド誘導体 (XXIV) は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。化合物 (I) は、以下の R 法 ~ W 法によっても製造することができる。

20 【0032】R 法

【化25】

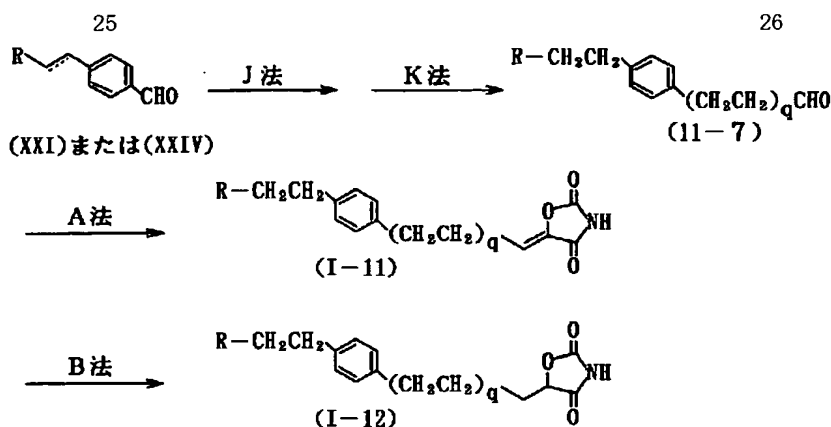


〔式中の各記号は前記と同意義を有する。〕

30 本法では N 法により製造されるアルデヒド誘導体 (II-6) から、C 法に従い化合物 (I-10) を製造する。このようにして得られる 2, 4-オキサゾリジンジオン誘導体 (I-10) は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0033】S 法

【化26】



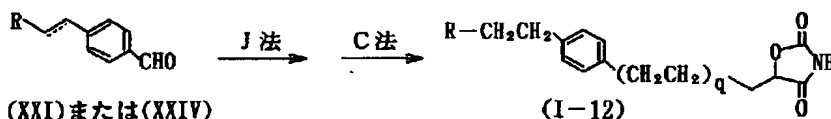
〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

本法ではO法またはP法により製造されるアルデヒド誘導体 (XXI)、P法またはQ法により製造されるアルデヒド誘導体 (XXIV) から、J法に続いてK法と同様に処理してアルデヒド誘導体 (II-7) を製造し、(II-7) からA法に従い化合物 (I-11) を、さらに (I-11) からB法に従い化合物 (I-12) を製造する。このようにして得ら *

* れる 2, 4-オキサゾリジンジオン誘導体 (I-11) および (I-12) は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0034】 T法

【化27】



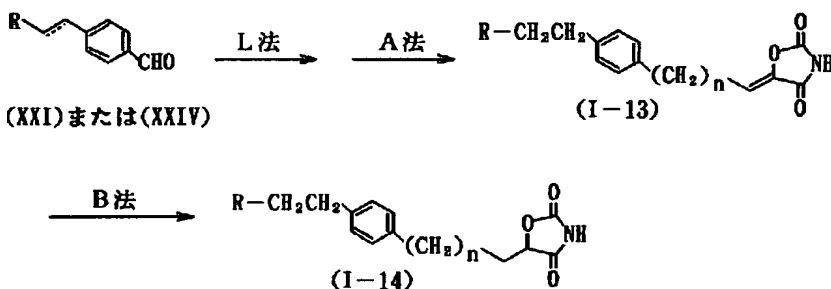
〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

本法ではO法またはP法により製造されるアルデヒド誘導体 (XXI)、P法またはQ法により製造されるアルデヒド誘導体 (XXIV) から、J法に続いてC法と同様に処理して化合物 (I-12) を製造する。このようにして得られる 2, 4-オキサゾリジンジオン誘導体 (I-12) は公知 ※

※ の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0035】 U法

【化28】



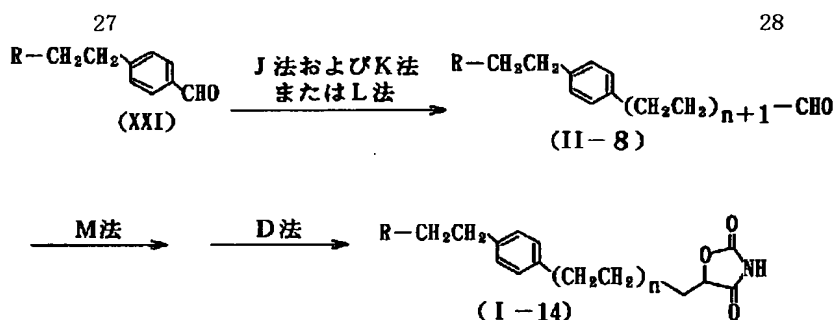
〔式中各記号は前記と同意義を有する。〕

本法ではO法またはP法により製造されるアルデヒド誘導体 (XXI)、P法またはQ法により製造されるアルデヒド誘導体 (XXIV) から、L法に続いてA法と同様に処理して化合物 (I-13) を、さらに (I-13) からB法に従い化合物 (I-14) を製造する。このようにして得られる ★

★ 2, 4-オキサゾリジンジオン誘導体 (I-13) および (I-14) は公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0036】 V法

【化29】



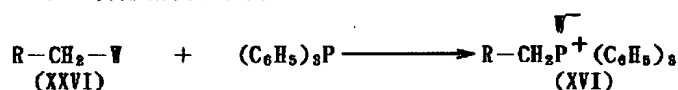
[式中の各記号は前記と同意義を有する。]

本法ではO法またはP法により製造されるアルデヒド誘導体 (XXI) から、J法に続いてK法と同様に処理、またはL法に従いアルデヒド誘導体 (II-8) を製造し、さらに (II-8) からM法に続くD法に従い化合物 (I-14) を製造する。このようにして得られる2, 4-オキサゾリジンジオン誘導体 (I-14) は公知の分離精製手段例え

* ば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。O法およびP法の原料化合物 (XVI) は、W法に従って製造することができる。

【0037】W法

【化 3 0】



[式中の各記号は前記と同意義を有する。]

本法では一般式 (XXVI) で表される化合物と反応対応量のトリフェニルホスフィンを反応させ、一般式 (XVI) で表されるホスホニウム塩誘導体を製造する。本反応は、溶媒中で行われ、該溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、アセトニトリルおよびこれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は 10℃～200℃、好ましくは 30℃～150℃で、0.5～50 時間で行われる。

【0038】

【発明の効果】本発明にかかる化合物 (I) はインスリン感受性増強作用により血糖および血中脂質低下作用を ※

※有する。

【0039】実験例

マウスにおける血糖および脂質低下作用

被検化合物を粉末飼料（CE-2，日本クレア）に0.005%混合し、KKA⁺-マウス（9～14週令）に自由に4日間与えた。この間、水は自由に与えた。血液を眼窩静脈そうから採取し、血漿を用いてグルコースとトリグリセライドを酵素法により、それぞれイアトロケム-GLU（A）およびイアトロ-MA701 TG キット（ヤトロン社）を用いて定量した。それぞれの値は、薬物非投与群に対する低下率（%）で表し、〔表1〕に示した。

30

【表 1】

化合物 (実施例番号)	血糖低下作用 (%)	脂質低下作用 (%)
1	3 2	1 7
3	5 1	3 8
4	2 2	1 9
8	4 6	3 7
9	4 9	4 9
1 0	6 1	7 1
1 1	4 6	4 7
1 3	4 0	6 5

このように本発明に係るオキサゾリジンジオン誘導体 (I) はインスリン非依存性糖尿病モデルマウスにおいて優れた血糖および血中脂質低下作用を有し、糖尿病治療剤、高脂血症治療剤など医薬品として有用である。

【 0 0 4 0 】

★【实施例】

实施例 1

5-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピオニル]シンナミリデン]-2,4-オキサゾリジンジオン (1.02 g)、パラジウム-

★ 50

炭素(5%, 0.5g)およびテトラヒドロフラン(THF)(150ml)の混合物を、1気圧、室温で接触還元し付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム-メタノール(100:3)で溶出する部分より5-[3-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピオニル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.58g, 56%)を得た。ジクロロメタン-メタノールから再結晶した。無色針状晶。融点 184~185℃。

【0041】実施例2

5-[3-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピオニル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.25g)のテトラヒドロフラン(THF)(10ml)-エタノール(10ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0.05g)を加え、室温で2時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ、2N HClで中和後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチル-クロロホルム(1:1)で溶出する部分より5-[3-[4-[1-ヒドロキシ-3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.16g, 64%)を得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 150~151℃。

【0042】実施例3

5-[3-[4-[1-ヒドロキシ-3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.17g)、9N HCl(10ml)およびテトラヒドロフラン(THF)(10ml)の混合物を2時間還流下に加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム-メタノール(100:2)で溶出する部分より5-[3-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-1-プロペニル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.045g, 28%)を得た。エーテル-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 136~137℃。

【0043】実施例4

5-[3-[4-[1-ヒドロキシ-3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.14g)、トリエチルシラン[(C₂H₅)₃SiH](0.075g)およびトリフルオロ酢酸(2ml)の混合物を3

時間室温でかきまぜた。反応混合物を水に注ぎ、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム-メタノール(100:3)で溶出する部分より5-[3-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.11g, 82%)を得た。エーテル-メタノールから再結晶した。無色針状晶。融点 119~120℃。

【0044】実施例5

5-[3-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピオニル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.28g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.09g)、酢酸ナトリウム(0.11g)および80%メタノール(20ml)の混合物を2時間還流下にかきまぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出結晶をろ取し5-[3-[4-[1-ヒドロキシイミノ-3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピル]フェニル]プロピル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.26g, 90%)を得た。ジクロロメタン-メタノールから再結晶した。無色プリズム晶。融点 185~186℃。

【0045】実施例6

2-ヒドロキシ-4-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピオニル]フェニル]酪酸 エチルエステル(1.43g)、粉末シアン酸カリウム(0.83g)およびブタノール(30ml)の混合物を2日間還流下に加熱した。減圧下に溶媒を留去し、残留物を2N塩酸で酸性化して酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム-メタノール(100:2)で溶出する部分より5-[2-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピオニル]フェニル]エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオン(0.56g, 39%)を得た。ジクロロメタン-メタノールから再結晶した。無色プリズム晶。融点 173~174℃。

【0046】実施例7

5-[2-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピオニル]フェニル]エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを実施例2と同様に処理して5-[2-[4-[1-ヒドロキシ-3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピル]フェニル]エチル]-2, 4-オキサゾリジンジオンを得た。ジクロロメタン-メタノールから再結晶した。無色針状晶。融点 145~146℃。

実施例8

5-[2-[4-[1-ヒドロキシ-3-(5-メチル

10

20

30

40

50

ー2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピル] フェニル] エチル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.32 g)、p-トルエンスルホン酸1水和物(p-TsOH·H₂O)

(0.145 g) およびトルエン (40 ml) の混合物を2時間還流下にかきまぜた。反応混合物は、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム-メタノール (10:2) で溶出する部分より5-[2-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-1-プロペニル] フェニル] エチル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.235 g, 77%) を得た。ジクロロメタン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 175~176℃。

【0047】実施例9

5-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル] ベンジリデン] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.75 g)、パラジウム-炭素 (5%, 0.75 g) およびテトラヒドロフラン (THF) (70 ml) の混合物を、3気圧、室温で接触還元付した。触媒を濾別し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム-酢酸エチル (1:1, v/v) で溶出する部分より5-[4-[1-ヒドロキシ-3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピル] ベンジル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.4 g, 53%) を得た。ジクロロメタン-メタノール-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 154~155℃。

実施例10

5-[4-[1-ヒドロキシ-3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピル] ベンジル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.21 g)、p-トルエンスルホン酸1水和物 (p-TsOH·H₂O)

(0.1 g) およびトルエン (40 ml) の混合物を2時間還流下にかきまぜた。反応混合物は、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム-メタノール (10:2) で溶出する部分より5-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) -1-プロペニル] ベンジル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.14 g, 70%) を得た。ジクロロメタン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 168~169℃。

【0048】実施例11

(E)-4-[2-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル] ビニル] シンナムアルデヒド (2.00 g)、2, 4-オキサゾリジンジオン (1.11 g)、ピペリジン (0.23 g)、エタノール (1

00 ml) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物を8時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物にクロロホルムを加え、2NHCl および水で洗浄した。有機層は水洗、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-クロロホルム (1:9, v/v) で溶出する部分から得られる結晶をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、パラジウム-炭素 (5%, 0.5 g) を加えて1気圧、室温で接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、メタノール-クロロホルム (2:98, v/v) で溶出する部分から5-[3-[4-[2-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル] エチル] フェニル] プロピル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.29 g, 12%) を得た。ジクロロメタン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 168-169℃。

【0049】実施例12

参考例28で得た5-[4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル) エチル] シンナミリデン] -2, 4-オキサゾリジンジオン [(E)-体および(Z)-体の混合物] (0.55 g) およびジオキサン (50 ml) の混合物に、パラジウム-炭素 (5%, 2.0 g) を加えて1気圧、室温で接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮し、5-[3-[4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル) エチル] フェニル] プロピル] -2, 4-オキサゾリジンジオン (0.48 g, 86%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 111-112℃。

実施例13

実施例12と同様にして、(E, E)-5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) ビニル] シンナミリデン] -2, 4-オキサゾリジンジオンを接触還元反応に付し、5-[3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] フェニル] プロピル] -2, 4-オキサゾリジンジオンた。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 112-113℃。

【0050】実施例14

参考例51で得た5-[(E, E)-5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] フェニル] -2, 4-ペンタジエニリデン] -2, 4-オキサゾリジンジオン [(E)-体および(Z)-体の混合物] (0.84 g)、パラジウム-炭素 (5%, 0.3 g) およびジオキサン (50 ml) の混合物を1気圧、室温で接触還元反応に付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル (10:1, v/v) で溶出する部分から5-[5-

〔4-〔2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル〕フェニル〕ペンチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオン (0.79 g, 93%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 116-117℃。

実施例 15

参考例 52 で得た 5-〔4-〔(E)-2-〔2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル〕ビニル〕シンナミリデン〕-2, 4-オキサゾリジンジオン

〔(E)-体および(Z)-体の混合物〕 (0.25 g) および酢酸エチル (15 ml) の混合物に、パラジウム-炭素 (5%, 0.1 g) を加えて 1 気圧、室温で接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル (10:1, v/v) で溶出する部分から 5-〔3-〔4-〔2-〔2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル〕エチル〕フェニル〕プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオン

(0.225 g, 89%)を得た。酢酸エチル-ヘキサ *

製剤例 1 (錠剤の製造例)

(1) 5-〔2-〔4-〔3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-1-プロペニル〕フェニル〕エチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオン
(実施例 8 で製造の化合物) 10 g

(2) 乳糖 50 g
(3) トウモロコシデンプン 15 g
(4) カルボキシメチルセルロースカルシウム 44 g
(5) ステアリン酸マグネシウム 1 g

1000錠 120 g

(1), (2), (3) の全量および 30 g の (4) を水で練合し、真空乾燥後製粒を行う。この製粒末に 14 g の (4) 及び 1 g の (5) を混合し、打錠機で錠剤と *

製剤例 2 (錠剤の製造例)

(1) 5-〔3-〔4-〔3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-1-プロペニル〕フェニル〕プロピル〕-2, 4-オキサゾリジンジオン (実施例 3 で製造の化合物) 30 g

(2) 乳糖 50 g
(3) トウモロコシデンプン 15 g
(4) カルボキシメチルセルロースカルシウム 44 g
(5) ステアリン酸マグネシウム 1 g

1000錠 140 g

(1), (2), (3) の全量および 30 g の (4) を水で練合し、真空乾燥後製粒を行う。この製粒末に 14 g の (4) 及び 1 g の (5) を混合し、打錠機で錠剤とすることにより、一錠当たり (1) 30 mg を含有する錠剤 1000錠を製造する。

【0054】参考例 1

4-〔3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピオニル〕ベンズアルデヒド (6.0 g)、(トリフェニルホスホラニリデン)アセトアルデヒド [(C₆H₅)₃P=CHCHO] (6.29 g) およびベンゼン (100

★50

*ンから再結晶した。無色針状晶。融点 123-124℃。

【0051】実施例 16

参考例 50 で得た 2-ヒドロキシ-6-〔4-〔2-(2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル)エチル〕フェニル〕ヘキサン酸エチル (0.55 g)、シアン酸カリウム (0.542 g) およびブタノール (30 ml) の混合物を還流下に 50 時間加熱した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物に 0.5 N HCl (50 ml) を注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥 (MgSO₄) 後減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル (10:1, v/v) で溶出する部分から 5-〔4-〔4-〔2-〔2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル)エチル〕フェニル〕ブチル〕-2, 4-オキサゾリジンジオン (0.22 g, 40%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 140-141℃。

【0052】

※することにより、一錠当たり (1) 10 mg を含有する錠剤 1000錠を製造する。

【0053】

★ml) の混合物を 24 時間還流下にかきまぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン (1:2) で溶出する部分より 4-〔3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)プロピオニル〕シンナムアルデヒド (4.08 g, 63%)を得た。ジクロロメタン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 119-120℃。

【0055】参考例 2

4-〔3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサ

リル) プロピオニル] シンナムアルデヒド (3.60 g)、2,4-オキサゾリジンジオン (1.58 g)、ペリジン (0.27 g) および酢酸 (30 ml) の混合物を還流下に6時間加熱した。反応混合物は、冷却後析出する5-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル] シンナミリデン]-2,4-オキサゾリジンジオンの結晶をろ取し、エーテル-メタノールで洗浄した。ろ液と洗浄液を合わせて減圧下に濃縮、残留物にクロロホルムを加えた。クロロホルム層は、炭酸水素ナトリウム水溶液、2N塩酸、水の順に洗浄、乾燥(MgSO₄)後濃縮した。残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1) で溶出する部分より、5-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル] シンナミリデン]-2,4-オキサゾリジンジオンの結晶を得た。結晶を合わせジクロロメタン-メタノールから再結晶し、淡黄色針状晶 (1.12 g, 25%) を得た。融点 224~225℃。

【0056】参考例3

[(1,3-ジオキサラン-2-イル) メチル] トリフェニルホスホニウムブロミド (9.61 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (60 ml) の混合物に水素化ナトリウム (油性, 60%, 0.9 g) を加え、室温で20分かきまぜた。ついで4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル] ベンズアルデヒド (6.50 g) を加え、室温で4時間にかきまぜた。反応混合物を氷-水に注ぎ、2NHClで中和後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-クロロホルム (1:100) で溶出する部分より4-[3-[4-[2-(1,3-ジオキサラン-2-イル) ビニル] フェニル]-3-オキソプロピル]-5-メチル-2-フェニルオキサゾールを油状物として得た。この油状物をテトラヒドロフラン (THF) (150 ml) に溶かし、パラジウム-炭素 (5%, 3.0 g) を加え、1気圧、室温で接触還元を付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン (1:3) で溶出する部分より4-[3-[4-[2-(1,3-ジオキサラン-2-イル) エチル] フェニル]-3-オキソプロピル]-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (2.4 g, 30%) を得た。エーテル-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 89~90℃。

【0057】参考例4

4-[3-[4-[2-(1,3-ジオキサラン-2-イル) エチル] フェニル]-3-オキソプロピル]-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (2.17 g) および50%酢酸-水 (60 ml) 混合物を75~80℃

で4時間かきまぜた。反応混合物を減圧下に濃縮し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付した。エーテル-ヘキサン (1:1) で溶出する部分より3-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル] フェニル] プロピオンアルデヒド (1.5 g, 78%) を得た。エーテル-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 92~93℃。

参考例5

3-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル] フェニル] プロピオンアルデヒド (1.47 g)、シアン化ナトリウム (0.25 g)、無水酢酸 (0.52 g)、ベンジルトリブチルアンモニウム クロリド [(C₄H₉)₃(C₆H₅CH₂)N⁺Cl⁻]

(0.66 g) およびジクロロメタン (30 ml) - 水 (10 ml) 混合物を室温で18時間かきまぜた。有機層を分取し、水洗、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲル カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エーテル-ヘキサン (1:2) で溶出する部分より2-アセトキシ-4-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル] フェニル] ブチロニトリル (1.75 g, 定量的) を油状物として得た。NMR(δ ppm in CDCl₃): 2.13(3H, s), 2.15-2.3(2H, m), 2.38(3H, s), 2.8-3.0(4H, m), 3.39(2H, t, J=7Hz), 5.29(1H, t, J=6.5Hz), 7.28(2H, d, J=8Hz), 7.35-7.5(3H, m), 7.9-8.05(4H, m)。

【0058】参考例6

2-アセトキシ-4-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル] フェニル] ブチロニトリル (1.72 g)、6NHCl (20 ml) およびジオキサン (10 ml) 混合物を還流下に3時間加熱した。反応混合物は、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮し、2-ヒドロキシ-4-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル] フェニル] 酪酸の固体を得た。この固体をエタノール性塩酸 (10%, w/w, 20 ml) に溶かし、75~80℃で2時間かきまぜた。反応混合物は、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後、減圧下に濃縮、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン (1:1) で溶出する部分より2-ヒドロキシ-4-[4-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) プロピオニル] フェニル] 酪酸 エチルエステル (1.54 g, 88%) を得た。ジクロロメタン-イソプロピルエーテルから再結晶した。無色針状晶。融点 87~88℃。

【0059】参考例7

4-クロロメチル-5-メチル-2-(2-ナフチル)オキサゾール(10.0g)、トリフェニルホスフィン(11.1g)およびアセトニトリル(100ml)の混合物を18時間加熱還流した。冷却後析出した〔5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリルメチル〕トリフェニルホスホニウムクロリドの結晶(19.3g, 88%)をろ取し、アセトニトリル、ジエチルエーテルで洗浄した。融点 285-286℃。

元素分析 $C_{23}H_{27}NOPCl$ として

計算値: C, 76.22; H, 5.23; N, 2.69

分析値: C, 76.14; H, 5.50; N, 2.63

参考例8

参考例7と同様にして、4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾールとトリフェニルホスフィンとの反応により、(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメチル)トリフェニルホスホニウムクロリドを得た。融点 277-278℃。

元素分析 $C_{29}H_{25}NOPCl$ として

計算値: C, 74.12; H, 5.36; N, 2.98

分析値: C, 73.79; H, 5.32; N, 2.97

【0060】参考例9

参考例7と同様にして、2-クロロメチル-5-メチル-4-フェニルチアゾールとトリフェニルホスフィンとの反応により、(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリルメチル)トリフェニルホスホニウムクロリドを得た。融点 256-257℃。

元素分析 $C_{29}H_{25}NPSCl$ として

計算値: C, 71.67; H, 5.18; N, 2.88

分析値: C, 71.53; H, 5.15; N, 2.91

参考例10

〔5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリルメチル〕トリフェニルホスホニウムクロリド(18.4g)をDMF(200ml)に懸濁し、0℃で60%水素化ナトリウム(油性, 1.42g)を徐々に加えた。室温で1時間かきまぜた後、4-ホルミル安息香酸メチル(5.80g)を加え、さらに3時間かきまぜた。反応混合物を氷水に注ぎ、析出した結晶をろ取した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-クロロホルム(5:95, v/v)で溶出する部分から(E)-4-[2-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル]ビニル]安息香酸メチル(10.3g, 79%)を得た。ジクロロメタン-メタノールから再結晶した。淡黄色プリズム晶。融点 216-217℃。

【0061】参考例11

参考例10と同様にして、(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリルメチル)トリフェニルホスホニウムクロリドと4-ホルミル安息香酸メチルの反応により、(E)-4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)ビニル]安息香酸メチルを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色板状晶。融点 156-157℃。

参考例12

(E)-4-[2-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル]ビニル]安息香酸メチル(9.30g)をTHF(250ml)に懸濁し、0℃で水素化リチウムアルミニウム(955mg)を徐々に加えた。室温で1時間かきまぜた後、水(5ml)を加え、不溶物をろ別した。ろ液を減圧下に濃縮して得られた結晶をジクロロメタン-メタノールから再結晶し

(E)-4-[2-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル]ビニル]ベンジルアルコール(8.00g, 93%)を得た。無色プリズム晶。融点 173-174℃。

参考例13

(E)-4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)ビニル]安息香酸メチル(9.5g)、パラジウム-炭素(5%, 1.0g)およびジオキサン(70ml)-メタノール(60ml)の混合物を1気圧、室温で接触還元反応に付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮、4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル]安息香酸メチル(9.0g, 94%)を得た。ヘキサンから再結晶した。無色板状晶。融点 52-53℃。

【0062】参考例14

参考例12と同様にして、4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル]安息香酸メチルを水素化リチウムアルミニウムによる還元反応に付し、4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル]ベンジルアルコールを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 62-63℃。

参考例15

(E)-4-[2-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル]ビニル]ベンジルアルコール(7.80g)、活性二酸化マンガンを(15.6g)およびクロロホルム(300ml)の混合物を室温で1日かきまぜた。二酸化マンガンをろ別後、ろ液を減圧下に濃縮して得られた結晶をジクロロメタン-メタノールから再結晶し(E)-4-[2-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル]ビニル]ベンズアルデヒド(6.56g, 85%)を得た。淡黄色針状晶。融点 162-163℃。

参考例16

参考例 15 と同様にして、4-〔2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル) エチル〕ベンジルアルコールを二酸化マンガンの酸化反応に付し、4-〔2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル) エチル〕ベンズアルデヒドを得た。ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 66-67℃。

【0063】参考例 17

(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメチル) トリフェニルホスホニウム クロリド (25.4 g) をナトリウム エトキシドのエタノール溶液〔ナトリウム (1.4 g) とエタノール (300 ml) より調製〕に氷冷下に加えた。この混合物を室温で5分かきまぜた後4-ブロモベンズアルデヒド (10.0 g) を加えた。室温で2分かきまぜた後、反応混合物を水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。エーテル-ヘキサン

(1:20, v/v) で溶出する部分より、(E)-4-〔2-(4-ブロモフェニル) ビニル〕-5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾール (13.1 g, 71%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 138-139℃。

参考例 18

(E)-4-〔2-(4-ブロモフェニル) ビニル〕-5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾール (13.0 g) のテトラヒドロフラン (140 ml) 溶液に、-70℃でn. ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M, 28.7 ml) を滴下した。この混合物を-70℃で15分かきまぜた後、N,N-ジメチルホルムアミド (4.2 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を同温度で滴下した。反応混合物は、-70℃で30分かきまぜた後室温まで昇温し、1 N HCl (150 ml) を滴下、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO₄)後減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン (1:2, v/v) で溶出する部分より、(E)-4-〔2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) ビニル〕ベンズアルデヒド (5.9 g, 54%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。淡褐色プリズム晶。融点 158-159℃。

【0064】参考例 19

(E)-4-〔2-〔5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル〕ビニル〕ベンズアルデヒド (4.00 g)、ホスホノ酢酸トリエチル (2.64 g) およびDMF (70 ml) の混合物に0℃で60%水素化ナトリウム (油性, 475 mg) を徐々に加えた。室温で2分かきまぜた後、反応混合物を氷水に注ぎ、析出した結晶をろ取した。ジクロロメタン-エタノールから再結晶し (E)-4-〔2-〔5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル〕ビニル〕けい

皮酸エチル (4.33 g, 90%) を得た。淡黄色プリズム晶。融点 186-187℃。

参考例 20

参考例 19 と同様にして、(E)-4-〔2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) ビニル〕ベンズアルデヒドとホスホノ酢酸トリエチルとの反応により、(E)-4-〔2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) ビニル〕けい皮酸エチルを得た。酢酸エチルから再結晶した。淡褐色板状晶。融点 161-162℃。

参考例 21

参考例 19 と同様にして、4-〔2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル) エチル〕ベンズアルデヒドとホスホノ酢酸トリエチルとの反応により、4-〔2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル) エチル〕けい皮酸エチルを得た。ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 69-70℃。

【0065】参考例 22

水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (1.5 M, 17 ml) を (E)-4-〔2-〔5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル〕ビニル〕けい皮酸エチル (4.20 g) のジクロロメタン (100 ml) 懸濁液に0℃で滴下した。室温で4分かきまぜた後、0℃でメタノール (2 ml) 次いで水 (6 ml) を加えた。不溶物をろ別後、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-クロロホルム (5:95, v/v) で溶出する部分から (E, E)-3-〔4-〔2-〔5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル〕ビニル〕フェニル〕-2-プロペノールの結晶を得た。クロロホルム-エタノールから再結晶し、淡黄色プリズム晶 (3.04 g, 81%) を得た。融点 184-185℃。

参考例 23

参考例 22 と同様にして、(E)-4-〔2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) ビニル〕けい皮酸エチルを水素化ジイソブチルアルミニウムによる還元反応に付し、(E, E)-3-〔4-〔2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) ビニル〕フェニル〕-2-プロペノールを得た。酢酸エチルから再結晶した。淡黄色プリズム晶。融点 165-166℃。

参考例 24

参考例 22 と同様にして、4-〔2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル) エチル〕けい皮酸エチルを水素化ジイソブチルアルミニウムによる還元反応に付し、(E)-3-〔4-〔2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル) エチル〕フェニル〕-2-プロペノールを得た。ヘキサンから再結晶した。無色板状晶。融点 93-94℃。

【0066】参考例 25

(E, E)-3-[4-{2-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル]ビニル}フェニル]-2-プロペノール (2.80 g)、活性二酸化マンガ (8.40 g) およびクロロホルム (150 ml) の混合物を室温で 16 時間かきまぜた。二酸化マンガをろ別後、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出する部分から (E)-4-[2-[5-メチル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル]ビニル]シナムアルデヒド (2.50 g, 90%) を得た。ジクロロメタン-メタノールから再結晶した。淡黄色プリズム晶。融点 213-214℃。

参考例 26

参考例 25 と同様にして、(E, E)-3-[4-{2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)ビニル}フェニル]-2-プロペノールを活性二酸化マンガによる酸化反応に付し、(E)-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)ビニル]シナムアルデヒドを得た。酢酸エチルから再結晶した。淡黄色プリズム晶。融点 191-192℃。

参考例 27

参考例 25 と同様にして、(E)-3-[4-{2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル}フェニル]-2-プロペノールを活性二酸化マンガによる酸化反応に付し、4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル]シナムアルデヒドを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 94-95℃。

【0067】参考例 28

4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル]シナムアルデヒド (2.5 g)、2,4-オキサゾリジンジオン (1.14 g)、ペペリジン (0.211 g) およびエタノール (50 ml) の混合物を 4 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物にクロロホルムを加え、2 N HCl および水で洗浄した。クロロホルム層は水洗、乾燥 (MgSO₄) 後濃縮し、5-[4-[2-(5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル)エチル]シナミリデン]-2,4-オキサゾリジンジオン [(E)-体および (Z)-体の混合物] (0.81 g, 26%) を得た。酢酸エチルから再結晶した。淡黄色プリズム晶。融点 161-162℃。

参考例 29

参考例 28 と同様にして、(E)-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)ビニル]シナムアルデヒドと 2,4-オキサゾリジンジオンとの反応により、(E, E)-5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)ビニル]シナミリデン]-2,4-オキサゾリジンジオンを得た。クロロホルム-メタノールから再結晶した。黄色針状晶。融点 274-275℃。

【0068】参考例 30

参考例 7 と同様にして、4-クロロメチル-2-(2-フリル)-5-メチルオキサゾールとトリフェニルホスフィンとの反応により、[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメチル]トリフェニルホスホニウムクロリドを得た。融点 284-285℃。

元素分析 C₂₇H₂₃NO₂PCl として

計算値: C, 70.51; H, 5.04; N, 3.05

10 分析値: C, 70.25; H, 4.97; N, 3.09

参考例 31

参考例 10 と同様にして、(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメチル)トリフェニルホスホニウムクロリドと 4-ホルミル安息香酸メチルの反応により、(E)-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)ビニル]安息香酸メチルを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 164-165℃。

20 【0069】参考例 32

参考例 13 と同様にして、(E)-4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)ビニル]安息香酸メチルを接触還元反応に付し、4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]安息香酸メチルを得た。ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 59-60℃。

参考例 33

参考例 12 と同様にして、4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]安息香酸メチルを水素化リチウムアルミニウムによる還元反応に付し、4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]ベンジルアルコールを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色板状晶。融点 103-104℃。

【0070】参考例 34

4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]ベンジルアルコール (11.3 g)、活性二酸化マンガ (23.0 g) およびジクロロメタン (200 ml) の混合物を室温で 3 時間かきまぜた。二酸化マンガをろ別後、ろ液を減圧下に濃縮した。残留結晶及びホスホ酢酸トリエチル (7.5 g) をテトラヒドロフラン (THF) (150 ml) に溶かし、氷冷下油性水素化ナトリウム (60%, 1.6 g) を少量づつ加えた。この混合物を室温で 1 時間かきまぜた後、反応混合物を水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO₄) 後減圧下に濃縮し 4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]けい皮酸エチル (7.9 g, 57%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 73-74℃。

参考例35

参考例22と同様にして、4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]けい皮酸エチルを水素化ジイソブチルアルミニウムによる還元反応に付し、(E)-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]フェニル]-2-プロペノールを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色針状晶。融点 102-103℃。

【0071】参考例36

参考例25と同様にして、(E)-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]フェニル]-2-プロペノールを活性二酸化マンガンの酸化反応に付し、4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]シナナムアルデヒドを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 99-100℃。

参考例37

参考例19と同様にして、4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]シナナムアルデヒドとホスホノ酢酸トリエチルとの反応により、(E, E)-5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]フェニル]-2, 4-ペンタジエン酸エチルを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 82-83℃。

【0072】参考例38

参考例22と同様にして、(E, E)-5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]フェニル]-2, 4-ペンタジエン酸エチルを水素化ジイソブチルアルミニウムによる還元反応に付し、(E, E)-5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]フェニル]-2, 4-ペンタジエン-1-オールを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 117-118℃。

参考例39

参考例25と同様にして、(E, E)-5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]フェニル]-2, 4-ペンタジエン-1-オールを活性二酸化マンガンの酸化反応に付し、(E, E)-5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]フェニル]-2, 4-ペンタジエン-1-オールを得た。酢酸エチルから再結晶した。黄色柱状晶。融点 107-108℃。

【0073】参考例40

参考例10と同様にして、[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメチル]トリフェニルホスホニウムクロリドと4-ホルミル安息香酸メチルの反応により、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]安息香酸メチル

を得た。酢酸エチルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 142-143℃。

参考例41

参考例12と同様にして、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]安息香酸メチルを水素化リチウムアルミニウムによる還元反応に付し、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]ベンジルアルコールを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。無色プリズム晶。融点 150-151℃。

【0074】参考例42

参考例25と同様にして、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]ベンジルアルコールを活性二酸化マンガンの酸化反応に付し、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]ベンズアルデヒドを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 209-210℃。

参考例43

参考例19と同様にして、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]ベンズアルデヒドとホスホノ酢酸トリエチルとの反応により、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]けい皮酸エチルを得た。エタノールから再結晶した。淡黄色プリズム晶。融点 123-124℃。

【0075】参考例44

参考例22と同様にして、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]けい皮酸エチルを水素化ジイソブチルアルミニウムによる還元反応に付し、(E, E)-3-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]フェニル]-2-プロペノールを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色プリズム晶。融点 148-149℃。

参考例45

参考例25と同様にして、(E, E)-3-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]フェニル]-2-プロペノールを活性二酸化マンガンの酸化反応に付し、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]シナナムアルデヒドを得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。淡黄色プリズム晶。融点 199-200℃。

【0076】参考例46

参考例19と同様にして、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]シナナムアルデヒドとホスホノ酢酸トリエチルとの反応により、(E, E, E)-5-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]ビニル]

ル] フェニル] -2, 4-ペンタジエン酸エチルを得た。エタノールから再結晶した。淡褐色プリズム晶。融点 155-156℃。

参考例 47

参考例 22 と同様にして、(E, E, E) -5-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] ビニル] フェニル] -2, 4-ペンタジエン酸エチルを水素化ジイソブチルアルミニウムによる還元反応に付し、(E, E, E) -5-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] ビニル] フェニル] -2, 4-ペンタジエン-1-オールを得た。酢酸エチルから再結晶した。無色針状晶。融点 198-199℃。

【0077】参考例 48

参考例 25 と同様にして、(E, E, E) -5-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] ビニル] フェニル] -2, 4-ペンタジエン-1-オールを活性二酸化マンガンによる酸化反応に付し、(E, E, E) -5-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] ビニル] フェニル] -2, 4-ペンタジエン-1-アールを得た。酢酸エチルから再結晶した。淡褐色プリズム晶。融点 179-180℃。

参考例 49

(E, E, E) -5-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] ビニル] フェニル] -2, 4-ペンタジエン-1-アール (2.4 g)、パラジウム-炭素 (5%, 0.3 g) および酢酸エチル (100 ml) の混合物を 1 気圧、室温で接触還元反応に付した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, v/v) で溶出する部分から 5-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] エチル] フェニル] ペンタン-1-アール (2.2 g, 92%) を油状物として得た。

NMR (δ ppm in CDCl_3): 1.6-1.7(4H, m), 2.05(3H, s), 2.4-2.5(2H, m), 2.55-2.65(2H, m), 2.7-2.8(2H, m), 2.9-3.0(2H, m), 6.52(1H, dd, $J=3.5$ & 1.8 Hz), 6.93(1H, d, $J=3.5$ Hz), 7.07(4H, s), 7.53(1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.76(1H, t, $J=1.8$ Hz)。

【0078】参考例 50

5-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] エチル] フェニル] ペンタン-1-アール (2.2 g)、シアン化ナトリウム (0.383 g)、無水酢酸 (0.796 g)、ベンジルトリブチルアンモニウムクロリド (0.608 g) およびジクロロメタン (40 ml) - 水 (10 ml) の混合物を室温で 2 時間かきまぜた後、有機層を分取した。有機層は水洗、乾燥 (MgSO_4) 後減圧下に濃縮し、2-アセトキシ

-6-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] エチル] フェニル] ヘキサンニトリルを油状物として得た。

NMR (δ ppm in CDCl_3): 1.6-1.8(6H, m), 2.06(3H, s), 2.13(3H, s), 2.61(2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.7-2.8(2H, m), 2.9-3.0(2H, m), 5.31(1H, t, $J=6.8$ Hz), 6.52(1H, dd, $J=3.5$ & 1.8 Hz), 6.93(1H, d, $J=3.5$ Hz), 7.08(4H, s), 7.53(1H, d, $J=1.8$ Hz)。

この油状物に 6 N HCl (50 ml) を加え、還流下に 8 時間加熱した。冷却後反応混合物を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥 (MgSO_4) 後減圧下に濃縮し、2-ヒドロキシ-6-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] エチル] フェニル] ヘキサン酸を油状物として得た。この 2-ヒドロキシ-6-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] エチル] フェニル] ヘキサン酸をエタノール (40 ml) に溶かし、濃硫酸 (3 滴) を加え、16 時間還流下に加熱した後、反応混合物を水に注いで酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥 (MgSO_4) 後減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-酢酸エチル (5:1, v/v) で溶出する部分から 2-ヒドロキシ-6-[4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] エチル] フェニル] ヘキサン酸エチル (1.9 g, 70%) を油状物として得た。

NMR (δ ppm in CDCl_3): 1.28(3H, t, $J=7$ Hz), 1.4-1.9(6H, m), 2.05(3H, s), 2.58(2H, t, $J=6.8$ Hz), 2.65-2.80(2H, m), 2.85-2.95(2H, m), 4.1-4.2(1H, m), 4.23(2H, q, $J=7$ Hz), 6.51(1H, dd, $J=3.6$ & 2.0 Hz), 6.91(1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.06(4H, s), 7.52(1H, d, $J=2.0$ Hz)。

【0079】参考例 51

(E, E) -5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] フェニル] -2, 4-ペンタジエン-1-アール (2.3 g)、2, 4-オキサゾリジンジオン (2.0 g)、ピペリジン (0.596 g) および酢酸 (50 ml) の混合物を 15 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え、2 N HCl で酸性化後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は水洗、乾燥 (MgSO_4) 後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル (9:1, v/v) で溶出する部分から 5-[(E, E) -5-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル] フェニル] -2, 4-ペンタジエニリデン] -2, 4-オキサゾリジンジオン [(E) -体および (Z) -体の混合物] (1.0 g, 33%) を得た。クロロホルム-メタノールから再結晶した。淡黄色プリズム晶。融点 208-210℃。

参考例 52

参考例 51 と同様にして、(E)-4-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] ビニル] シンナムアルデヒドと 2, 4-オキサゾリジンジオンとの反応により、5-[4-[(E)-2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル] ビニル] *

* ル] シンナミリデン]-2, 4-オキサゾリジンジオン [(E)-体および (Z)-体の混合物] を得た。クロロホルム-メタノールから再結晶した。淡褐色プリズム晶。融点 290-291℃。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

C 07 D 263:32

263:44

307:36)

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所